

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年5月1日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/035640 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/04, 405/14,
409/14, A61K 31/513, A61P 1/04, 1/10, 3/04, 3/10, 7/10,
9/12, 11/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10953

(22) 国際出願日: 2002年10月22日 (22.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-324142

2001年10月22日 (22.10.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 原田均 (HARADA,Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田2-24-27 Ibaraki (JP). 浅野修 (ASANO,Osamu) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田3-69-21 Ibaraki (JP). 上田正人 (UEDA,Masato) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前9-7-402 Ibaraki (JP). 宮澤修平 (MIYAZAWA,Shuhei) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県守谷市松ヶ丘2-39-26 Ibaraki (JP). 小竹良彦 (KOTAKE,Yoshihiko) [JP/JP]; 〒300-0832 茨城県土浦市桜ヶ丘町3-9-13 Ibaraki (JP). 樋沢靖弘 (KABASAWA,Yasuhiro) [JP/JP]; 〒371-0105 群馬県

勢多郡富士見村石井74-2 Gunma (JP). 安田昌弘 (YASUDA,Masahiro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-21-2-2-401 Ibaraki (JP). 安田信之 (YASUDA,Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0065 茨城県土浦市常名820-1 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷馨, 外 (FURUYA,Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

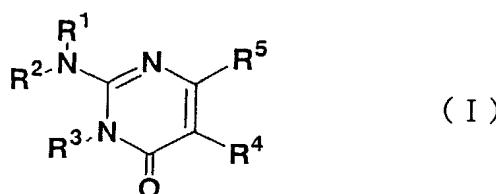
(84) 指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIMIDONE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ピリミドン化合物及びその医薬組成物



alkynyl; R^4 is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon group; a 5- to 14-membered nonaromatic heterocyclic group having at least one unsaturated bond; and R^5 is a C_{6-14} aromatic hydrocarbon group or a 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group (with the proviso that every group except hydrogen may be substituted).

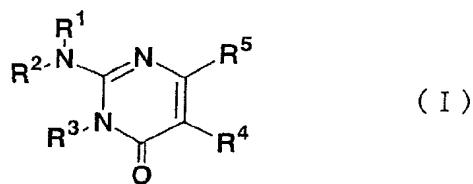
(57) **Abstract:** The invention provides novel pyrimidone compounds exhibiting excellent antagonism against adenosine receptors (A_1 , A_{2A} , and A_{2B} receptors), particularly, compounds represented by the general formula (I), salts thereof, or solvates of both: (I) wherein R^1 and R^2 are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, a 5- to 14-membered nonaromatic heterocyclic group, a C_{6-14} aromatic hydrocarbon group, a 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group, C_{1-6} acyl, or C_{1-6} alkylsulfonyl; R^3 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{2-6}

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れたアデノシン受容体 (A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 受容体) 拮抗作用を有する新規ピリミドン化合物を提供する。詳しくは、下記式で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を提供する。



式中、 R^1 および R^2 は同一又は相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5-14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5-14員芳香族複素環式基、 C_{1-6} アシル基、又は C_{1-6} アルキルスルホニル基を； R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基を； R^4 は C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5-14員芳香族複素環式基、又は少なくとも1以上の不飽和結合を有している5-14員非芳香族複素環式基を； R^5 は C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は5-14員芳香族複素環式基を各々示す（なお、水素原子以外の基はいずれも置換基を有していてもよい。）。

明細書

ピリミドン化合物及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、新規なピリミジン化合物、その製造法及びそれからなる医薬とその用途に関する。

従来の技術

アデノシンは、生体内のエネルギーレベルやcAMPレベルの調節、カリウム・チャネルの開閉、カルシウムイオンの細胞内流入等、様々な細胞内代謝に関する重要な調節因子で、Gタンパク質と共に細胞表面の受容体との相互作用により、その生理活性を発現できる。アデノシン受容体は、当初、アデニレートシクラーゼへの関与に基づいてA₁受容体及びA₂受容体の2つに分類され(J. Neurochem., 33, 999-1003, (1979))、さらにその後、A₂受容体アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性の高低に基づいてA₂受容体がA_{2A}及びA_{2B}の2つに分類された(Mol. Pharmacol., 29, 331-346, (1986); J. Neurochem., 55, 1763-1771, (1990))。こうして、現在までにA₁、A₂(A_{2A}、A_{2B})、A₃の4種のサブタイプが同定されている。A₁受容体は、G₁ノーファミリーのタンパク質と共に作用するタンパク質である。リガンドの結合により、アデニレートシクラーゼを阻害してcAMPレベルを抑制し、また、ホスホリパーゼC(PLC)を活性化してイノシトール-1,4,5-三リン酸(IP₃)の産生及び細胞内カルシウムイオン放出を促進する。A₃受容体は、A₁受容体と同様に、cAMPレベルを抑制する受容体であり、また、PLCを活性化してIP₃産生及びカルシウムイオン放出を促進することが知られている。これに対し、A_{2A}及びA_{2B}受容体は、アデニレートサイクラーゼを活性化し、cAMPレベルの産生を促進する受容体である。A_{2B}に関しては、G_q/G₁₁タンパク質を介するPLCとの共役や、IP₃レベル産生及びカルシウムイオンの細胞内流入を促進するとの報告もある(Clin. Invest., 96,

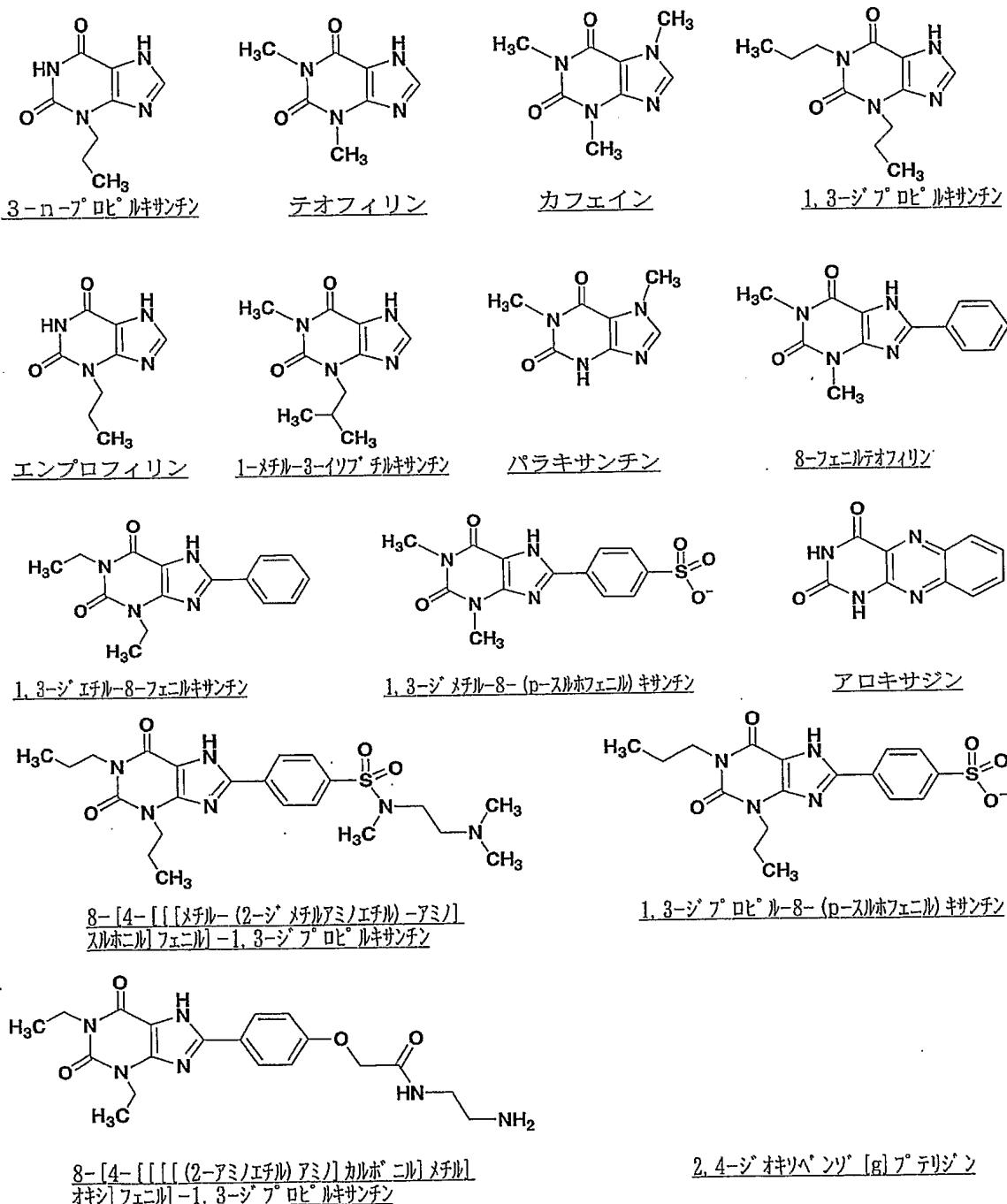
1979-1986 (1995)）。各サブタイプは、組織における分布の仕方が異なり、 A_1 受容体は心臓、大動脈、膀胱等に、 A_{2A} 受容体は眼球、骨格筋等に、 A_3 受容体は脾臓、子宮、前立腺等にそれぞれ比較的多く分布し、一方、 A_{2B} 受容体は近位大腸に比較的多く、次いで眼球、肺、子宮、膀胱に多いと報告されている (Br. J. Pharmacol., 118, 1461-1468 (1996))。アデノシン受容体サブタイプが夫々固有の機能を発揮し得るのは、組織間での分布の違いのほか、局所でのアデノシン濃度の違い及び各サブタイプのリガンドに対する親和性の違いが理由とされている。血小板凝集、心拍、平滑筋緊張、炎症、神経伝達物質の放出、神経伝達、ホルモンの放出、細胞分化、細胞成長、細胞死、DNA生合成等、アデノシンが関与する生理機能は誠に多岐にわたり、このため従来から、アデノシンと中枢神経疾患、心血管疾患、炎症性疾患、呼吸器疾患、免疫疾患等との関連が示唆され、これらの疾患に対するアデノシン受容体のアゴニスト／アンタゴニストの有用性が期待されている。従来から、アデノシン受容体、特にアデノシン A_2 受容体拮抗剤は、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息の治療剤又は予防剤としての有用性が指摘され、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬等として有用であると期待されている。

一方、近年、アデノシン A_2 受容体と腸管との関連について重要な報告がなされている。例えば、結腸縦走筋弛緩作用は A_2 受容体を介するとの報告や (Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 359, 140-146 (1999))、モルモット遠位結腸縦走筋の収縮に対するアデノシンの弛緩作用は A_1 受容体及び縦走筋自体に存在する A_{2B} 受容体を介するものであるとの報告がある (Br. J. Pharmacol., 129, 871-876 (2000))。そして、最近では、 A_{2B} 受容体と便秘等の消化器疾患との関係が見出され、排便促進剤及び種々の便秘症の治療・予防剤として有用な A_{2B} 受容体拮抗剤に関する報告がなされた (特願2000-126489号)。 A_{2B} 受容体拮抗剤は、下痢を生じることなく、優れた排便促進効果を有する為、種々の便秘症の治療・予防剤として期待される。また、過敏性腸症候群、これに伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症の治療・予防や、消化管検査時又は手

術前後における腸管内容物排除にも有用であると期待されている。

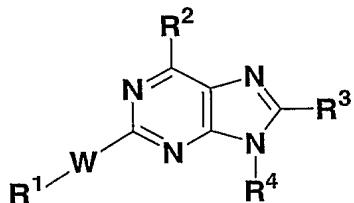
特に A_{2B} 受容体に対して拮抗作用を有する化合物としては、例えば以下の報告がある。

[1] 式

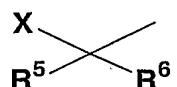


で表わされる化合物。

[2] 式



[式中、R¹は(1)式

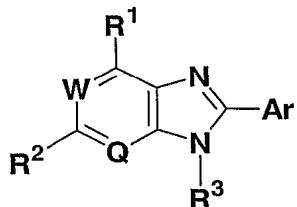


(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基等を意味する。R⁵及びR⁶は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい飽和又は不飽和のC₃₋₈シクロアルキル基等を意味する。) 又は(2)置換基及びヘテロ原子を有していてもよい5又は6員式芳香環を意味する。Wは、式



を意味する。R²は、置換基を有していてもよい低級アルキル基等で置換されていてもよいアミノ基等を意味する。R³は、置換基を有していてもよいC₃₋₈のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基等を意味する。R⁴は、置換基を有していてもよい低級アルキル基等を意味する。] で表わされるプリン誘導体又は薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物(特開平11-263789号)。

[3] 式



[式中、R¹は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁₋₈アルキル基等を意味し、R²はC₁₋₈アルキル基等で置換されていてもよいアミノ

基等を意味し、R³はハロゲン原子、水酸基又はC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₈アルキニル基等を意味し、Arは置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基等を意味し、Q及びWは同一又は異なってN又はCHを意味する。)で表されるプリン化合物又は薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物(特開平11-188484号)。

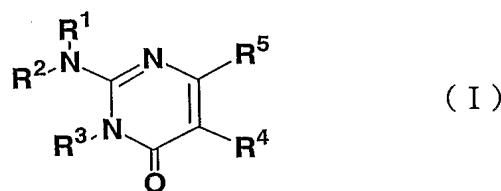
[4] Drug Development Research, 48: 95-103 (1999) 及び J. Med. Chem., 43: 1165-1172 (2000) に記載されている A_2B 受容体アンタゴニスト。

一方、ピリミドン化合物としては、例えばWO 98/24780号公報に化合物類の報告があるにすぎない。しかしながら、これらの化合物とアデノシン受容体との関連についての記載や示唆はなく、全く知られていない。

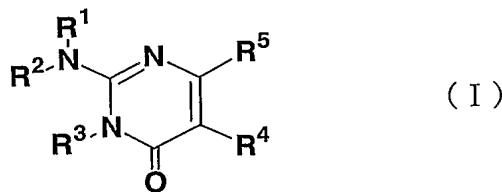
上記の如く、アデノシン受容体拮抗作用を有する化合物、特にアデノシンA₂受容体拮抗作用を有する化合物、とりわけA_{2B}受容体拮抗作用を有する化合物は、医薬として優れた作用を発揮し得ると期待されており、その提供が切望されている。しかしながら、アデノシン受容体に対し優れた拮抗作用を示し、且つ、医薬としても有効に作用する化合物は未だ見出されていない。従って、本発明の目的は、アデノシン受容体（特にA₂受容体、A_{2B}受容体）が関与する疾患の治療剤又は予防剤として有用な該受容体阻害化合物を探索し見出すことにある。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、精力的に研究を重ねた。その結果、式

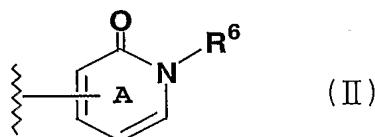


よい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アシル基、又は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基を示し；R³は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基を示し；R⁴は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基を示し；R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す]で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を合成することに初めて成功し、予想外にも、該化合物及びその塩がアデノシンA₂受容体、特にA_{2B}受容体に対し優れた拮抗作用を有することを見出した。そして、更なる鋭意検討の結果、該化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物が、アデノシン受容体、特にアデノシンA₂受容体、中でもアデノシンA_{2B}受容体が関与する疾患に有効な薬効を有することを見出した。例えば、種々の便秘症（過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症等）の予防・治療に有効であり、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等の治療剤、予防剤又は改善剤、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬、等としても有用であることを見出して、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1)



[式中、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC

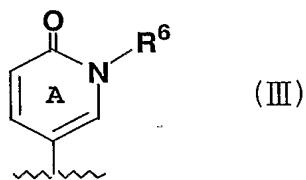
C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し； R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基を示し； R^4 は、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基を示し； R^5 は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す]で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（2） R^4 は、それぞれ1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-キナゾリニル基、4-キノリル基、6-イソキノリニル基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基である前記（1）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（3） R^4 が式



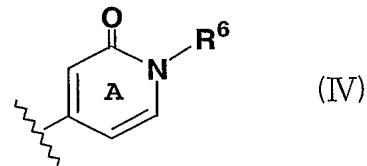
[式中、 R^6 は下記置換基群aから選ばれる基を示し、A環は下記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい含窒素6員環を示す。

<置換基群a>水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を

有していてもよいC₂₋₆アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルチオ基、C₂₋₇脂肪族アシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、及び、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。]で表わされる前記(1)又は(2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(4)R⁴が式



又は式



[式(III)及び(IV)中、R⁶は上記置換基群aから選ばれる基を示し、A環は上記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい含窒素6員環を示す。]で表わされる前記(3)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(5)R⁴が1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基である前記(1)又は(2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(6)

R¹及び/又はR²が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、もしくは置換基を有していてもよいC₁₋₆アシル基である前記（1）乃至（5）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（7）R⁵がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、インドリル基又はイソインドリル基である前記（1）乃至（6）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（8）前記（1）乃至（7）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を含有してなる医薬組成物；（9）アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である前記（8）記載の組成物；（10）アデノシンA₂受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である前記（8）記載の組成物；（11）アデノシンA_{2B}受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である前記（8）記載の組成物；（12）アデノシン受容体拮抗剤である前記（8）記載の組成物；（13）アデノシンA₂受容体拮抗剤である前記（8）記載の組成物；（14）アデノシンA_{2B}受容体拮抗剤である前記（8）記載の組成物；（15）排便促進剤である前記（8）記載の組成物；（16）便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である前記（8）記載の組成物；（17）便秘症が機能性便秘症である前記（16）記載の組成物；（18）過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症又は腸閉塞に伴う便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である前記（8）記載の組成物；（19）消化管検査時又は手術前後における腸管内容物排除のために用いる前記（8）記載の組成物；（20）排便促進剤の製造の為の請求項1～7記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用；（21）糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症又は喘息の治療剤又は予防剤である前記（8）記載の組成物；（22）血糖降下剤、耐糖能障害改善剤又はインスリン感受性増強剤である前記（8）記載の組成物；（23）降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬又はクローン病治療薬である前記（8）記載の組成物、等に関する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書における「拮抗剤」とは、アデノシン受容体、好ましくはアデノシンA₂受容体、特に好ましくはA_{2B}受容体に親和性を有し、かつ、該受容体を不活性化する剤を示す。

本願明細書における「アデノシン受容体が関与する疾患」とは、アデノシンA₁受容体、A_{2A}受容体、A_{2B}受容体又はA₃受容体が関与する疾患を意味し、例えば各種便秘症（機能性便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症等）、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等や、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬が有効な疾患、等があげられる。

本発明は、上記式（I）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、アデノシン受容体が関与する疾患を治療又は予防する方法、排便を促進する方法を提供する。

本発明はまた、上記式（I）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を、アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤、又は排便促進剤の製造のために用いる用途を提供する。

上記式（I）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物は、排便促進剤としても有用であり、消化管検査時又は手術前後における腸管内容物排除のためにも用いられる。

本願明細書において用いる「及び/又は」なる語句は、「及び」の場合と「又は」の場合の両者を包む意味で用いられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体及び異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物で

もよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体及びラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても又は結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物(I)又はその塩は、無溶媒和物であっても溶媒和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物(I)が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物(I)又はその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i s o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i s o*-ブチル基、*s e c*-ブチル基、*t e r t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1,3-ジメチルブチル基、2,2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖又は分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサンジエニル基、1,6-ヘキサンジエニル基、

等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*so-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*isop*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*isop*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*isop*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシリルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6

のアルキニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばエチニルオキシ基、1-ブロピニルオキシ基、2-ブロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、3-メチル-1-ブロピニルオキシ基、1-エチニル-2-ブロピニルオキシ基、2-メチル-3-ブロピニルオキシ基、1-ペンチニルオキシ基、1-ヘキシニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジインイルオキシ基、1, 6-ヘキサンジインイルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-ブロピルチオ基、i s o-ブロピルチオ基、s e c-ブロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i s o-ブチルチオ基、s e c-ブチルチオ基、t e r t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i s o-ペンチルチオ基、s e c-ペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、i s o-ヘキシルチオ基、1, 1-ジメチルブロピルチオ基、1, 2-ジメチルブロピルチオ基、2, 2-ジメチルブロピルチオ基、2-エチルブロピルチオ基、1-メチル-2-エチルブロピルチオ基、1-エチル-2-メチルブロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルブロピルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニルチオ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルチオ基を示し、好適な基としては例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-ブロペニルチオ基、2-ブロペニルチオ基、イソブロペニルチオ基、2-メチル-1-ブロペニルチオ基、3-メチル-1-ブロペニルチオ基、2-メチル-2-ブロペニルチオ基、3-メチル-2-ブロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1, 3-ヘキサンジエニルチオ基、1, 6-ヘキサンジエニルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニルチオ基」とは、炭素数2乃至6のアルキニルチオ基を示し、好適な基としては例えばエチニルチオ基、1-ブロピニ

ルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、3-メチル-1-プロピニルチオ基、1-エチニル-2-プロピニルチオ基、2-メチル-3-プロピニルチオ基、1-ペンチニルチオ基、1-ヘキシニルチオ基、1, 3-ヘキサンジインイルチオ基、1, 6-ヘキサンジインイルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₃₋₈シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたC₃₋₈シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、

1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、
 1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、
 1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、
 1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、
 1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、
 1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3
 -イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオク
 タトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3,
 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1
 -イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタ
 トリエン-6-イル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式又は三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピラゾリニル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」及び「アリール」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本願明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」及び「ヘテロアリール」

とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる单環式、二環式又は三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1) 例えは含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2) 含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3) 含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4) 2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₇脂肪族アシル基」とは、C₂₋₇脂肪族カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いた原子団を示し、好適な基としては例えはアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「アリールアシル基」とは、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基で置換されたカルボニル基を示し、「ヘテロアリールアシル基」とは、5乃至14員芳香族複素環式基で置換されたカルボニル基を示す。該「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」及び「5乃至14員芳香族複素環式基」は、それぞれ前記定義と同意義を示す。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルスルホニル基」、「C₂₋₆アルケニルスルホニル基」及び「C₂₋₆アルキニルスルホニル基」における好適な例をあげると、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*-*s*o-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*t e r t*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*i*-*s*o-プロペニルスルホニル基、*i*-*s*o-ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、等があげられる。本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルスルフィニル基」、「C₂₋₆アルケニルスルフィニル基」及び「C₂₋₆アルキニルスルフィニル基」における好適な例をあげると、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i*-*s*o-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*t e r t*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*i*-*s*o-プロペニルスルフィニル基、*i*-*s*o-ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₂₋₆アルケニルカルボニル基、C₂₋₆アルキニルカルボニル基、等から選ばれる1又は2個の基があげられるほか、該置換基どうしが結合により一緒になって3乃至8員含窒素環を形成していてもよい。前記C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₂₋₆アルケニルカルボニル基及びC₂₋₆アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、等があげられる。前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-*s*o-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-*s*o-ブチルアミノ基、*t e r t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*-

s o—ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*—ヘキシルアミノ基、1—メチルプロピルアミノ基、1, 2—ジメチルプロピルアミノ基、2—エチルプロピルアミノ基、1—メチル—2—エチルプロピルアミノ基、1—エチル—2—メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2—トリメチルプロピルアミノ基、1—メチルブチルアミノ基、2—メチルブチルアミノ基、1, 1—ジメチルブチルアミノ基、2, 2—ジメチルブチルアミノ基、2—エチルブチルアミノ基、1, 3—ジメチルブチルアミノ基、2—メチルペンチルアミノ基、3—メチルペンチルアミノ基、*N*, *N*—ジメチルアミノ基、*N*, *N*—ジエチルアミノ基、*N*, *N*—ジ(*n*—プロピル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*i s o*—プロピル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*n*—ブチル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*i s o*—ブチル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*t e r t*—ブチル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*n*—ペンチル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*i s o*—ペンチル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(*n*—ヘキシル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(1—メチルプロピル)アミノ基、*N*, *N*—ジ(1, 2—ジメチルプロピル)アミノ基、*N*—メチル—*N*—エチルアミノ基、*N*—エチル—*N*—(*n*—プロピル)アミノ基、*N*—メチル—*N*—(*i*—プロピル)アミノ基、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、(1—プロペニル)アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1—ブテン—1—イル)アミノ基、(1—ブテン—2—イル)アミノ基、(1—ブテン—3—イル)アミノ基、(2—ブテン—1—イル)アミノ基、(2—ブテン—2—イル)アミノ基、*N*, *N*—ジビニルアミノ基、*N*, *N*—ジアリルアミノ基、*N*, *N*—ジ(1—プロペニル)アミノ基、*N*, *N*—イソプロペニルアミノ基、*N*—ビニル—*N*—アリルアミノ基、エチニルアミノ基、1—プロピニルアミノ基、2—プロピニルアミノ基、ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、*N*, *N*—ジエチニルアミノ基、*N*, *N*—(1—プロピニル)アミノ基、*N*, *N*—(2—プロピニル)アミノ基、*N*, *N*—ジブチニルアミノ基、*N*, *N*—ジペンチニルアミノ基、*N*, *N*—ジヘキシニルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1—ヒドロキシエチルアミノ基、2—ヒドロキシエチルアミノ基、3—ヒドロキシ—*n*—プロピル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*—プロピルスルホニルアミノ基、*i s o*—プロピルスルホニルアミノ基、*n*—ブチルスル

ホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、*iso*-プロペニルスルホニルアミノ基、*iso*-ペニテニルスルホニルアミノ基、エチニルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、*n*-プロピルカルボニルアミノ基、*iso*-プロピルカルボニルアミノ基、*n*-ブチルカルボニルアミノ基、*tert*-ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、*iso*-プロペニルカルボニルアミノ基、*iso*-ペニテニルカルボニルアミノ基、エチニルカルボニルアミノ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペニチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、等）、C₂₋₆アルケニル基（例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペニテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサンジエニル基、1,6-ヘキサンジエニル基、等）、C₂₋₆アルキニル基（例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペニチニル基、1-ヘキシニル基、1,3-ヘキサンジインイル基、1,6-ヘキサンジインイル基、等）、C₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-ブロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペニチルオキシ基、*iso*-ペニチルオキシ基、*sec*-ペニチルオキシ基、

n—ヘキソキシ基、等)、C₂₋₆アルケニルオキシ基(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1—プロペニルオキシ基、2—プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、等)、C₂₋₆アルキニルオキシ基(例えばエチニルオキシ基、1—プロピニルオキシ基、2—プロピニルオキシ基、等)、C₁₋₆アルキルチオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*—プロピルチオ基、*i s o*—プロピルチオ基、*s e c*—プロピルチオ基、*n*—ブチルチオ基、*i s o*—ブチルチオ基、*s e c*—ブチルチオ基、*t e r t*—ブチルチオ基、等)、C₂₋₆アルケニルチオ基(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1—プロペニルチオ基、2—プロペニルチオ基、等)、C₂₋₆アルキニルチオ基(例えばエチニルチオ基、1—プロピニルチオ基、2—プロピニルチオ基、等)、C₂₋₇脂肪族アシル基(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等)、カルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₂₋₆アルケニルスルフィニル基、C₂₋₆アルキニルスルフィニル基(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*—プロピルスルホニル基、*i s o*—プロピルスルホニル基、*n*—ブチルスルホニル基、*t e r t*—ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*i s o*—プロペニルスルホニル基、*i s o*—ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*—プロピルスルフィニル基、*i s o*—プロピルスルフィニル基、*n*—ブチルスルフィニル基、*t e r t*—ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*i s o*—プロペニルスルフィニル基、*i s o*—ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等)、ホルミル基、C₃₋₈シクロアルキル基(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等)、C₃₋₈シクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基、等)、5乃至14員非芳香族複素環式基(例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、

ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、ピリドン環から誘導される基、フタルイミド環やスクシンイミド環から誘導される基、等)、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基(例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、インダセニル基、等)、5乃至14員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロベンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等)、等の基があげられ、これらの置換基は更に置換基を有していてよい。

前記式(I)において、前記「置換基を有していてよいカルバモイル基」における当該「置換基」の好適な例をあげると、置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてよい5乃至14員芳香族複素環式基、等から選ばれる基があげられ、カルバモイル基の窒素原子は、前記置換基群か

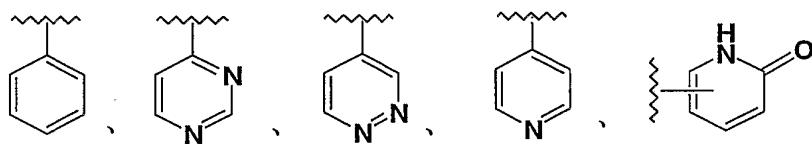
ら選ばれる 1 又は 2 個の基で置換されていてもよい。更に、前記置換基どうしが結合により一緒になって、3 乃至 14 員含窒素環（例えばピロリジル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、等）を形成してもよく、且つ更に、該含窒素環は置換基を有していてもよい。

前記式 (I) において、R¹及び/又はR²における好適な基は特に限定されないが、より好適な基としては、水素原子、それぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇脂肪族アシル基、等があげられ、更に好適な例としては水素原子があげられる。

前記式 (I) において、R³における好適な基は特に限定されないが、より好適な基としては、水素原子、それぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、等があげられ、更に好適な例としては水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アリル基、等があげられる。

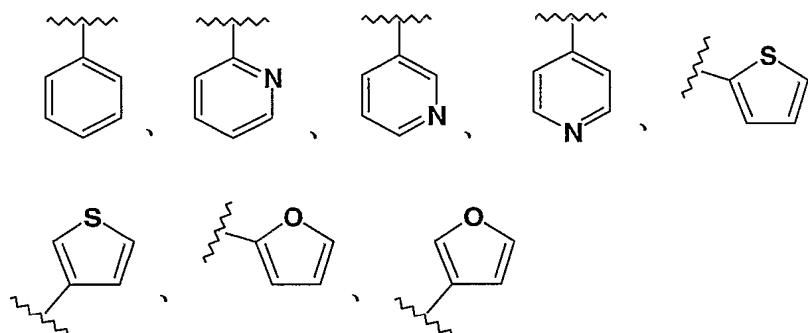
前記式 (I) において、R⁴は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、少なくとも 1 以上の不飽和結合を有している 5 乃至 14 員非芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示し、好適な基をあげると、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基（例えばフェニル基、ナフチル基、等）、5 乃至 14 員非芳香族複素環式基（例えばピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、窒素原子が置換されていてもよい 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル基、等）又は 5 乃至 14 員芳香族複素環式基（例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチ

リジル基、キノキサリル基、キナゾリル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジル基、イソキサゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等) があげられ、更にこれらの基は置換基を有していてもよい。R⁴におけるより好適な例をあげると、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい式



等で表される基があげられる。なお、前記6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル基が置換基を有する場合には、該置換基が窒素原子に結合する場合も含まれる。

前記式(I)において、R⁵は、それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は5乃至14員芳香族複素環式基を示し、好適な基をあげると、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基(例えばフェニル基、ナフチル基、等)又は5乃至14員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジル基、キノキサリル基、キナゾリル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジル基、イソキサゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等)があげられ、更にこれらの基は置換基を有していてもよい。R⁵におけるより好適な例をあげると、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい式



等で表される基があげられる。

R⁴及びR⁵における「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」及び「置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における当該「置換基」における〔1〕好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルチオ基、置換されたカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基及び置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基から選ばれる1個以上の基があげられ、〔2〕より好適には、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)ニトロ基、(5)(i)水酸基、(ii)シアノ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)C₁₋₆アルキルアミノ基、(v)ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、(vi)C₂₋₆アルケニルアミノ基、(vii)ジ(C₂₋₆アルケニル)アミノ基、(viii)C₂₋₆アル

キニルアミノ基、(ix)ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、(x) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(xi) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xii) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xiii)アラルキルオキシ基、(xiv) T B D M S オキシ基、(xv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、(xvii) C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、(xviii) C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、(xix) $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xx) $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基及び(xxi) $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基、(6) (i) C_{1-6} アルキルアミノ基、(ii)アラルキルオキシ基及び(iii)水酸基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基又は C_{2-6} アルキニルオキシ基、(7) (i)水酸基、(ii)ニトリル基、(iii)ハロゲン原子、(iv) C_{1-6} アルキルアミノ基、(v)アラルキルオキシ基、(vi) T B D M S オキシ基、(vii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(viii) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基及び(ix) C_{1-6} アルキルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基又は C_{2-6} アルキニルチオ基、(8) (i) C_{1-6} アルコキシ基、(ii)アミノ基、(iii) C_{1-6} アルキルアミノ基、(iv)ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、(v) C_{2-6} アルケニルアミノ基、(vi)ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、(vii) C_{2-6} アルキニルアミノ基、(viii)ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、(viii) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基及び(ix) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基から選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9) (i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基、(iii) C_{2-6} アルキニル基、(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(v) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(vi) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(vii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(viii) C_{2-6} アルケニルカルボニル基及び(ix) C_{2-6} アルキニルカルボニル基から選ばれる1又は2個の基で置換されてもよいアミノ基、(10) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(11) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(12) C_{2-6} アルキニルスルホニ

ル基、(13) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(14) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、(15) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、(16) ホルミル基、(17) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{3-8} シクロアルケニル基、(18) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、ならびに、(20) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基から選ばれる1個以上の基があげられ、

[3] 最も好適には、水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i* *s* *o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i* *s* *o*-ブチル基、*t* *e* *r* *t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、 C_{2-6} アルケニル基（例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、等）、 C_{2-6} アルキニル基（例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等）、 C_{1-6} アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i* *s* *o*-プロポキシ基、*n*-ブロトキシ基、等）及び C_{2-6} アルケニルオキシ基（ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、等）から選ばれる1個以上の基である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物における好適な態様は特に限定されないが、その中でもより好適な態様を

あげると、 R^4 が1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基である化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物である。

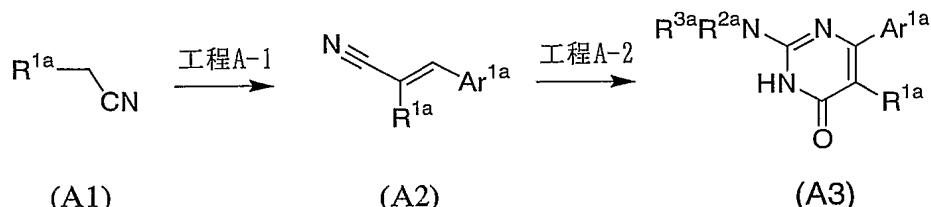
本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成する塩である。薬理学的に許容されるものが好ましい。好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、等である。

また、本願明細書における「溶媒和物」とは、本発明にかかる化合物もしくはその塩の溶媒和物であり、特に限定されないが、好ましくは水和物、アルコール和物（例えばメタノール和物、エタノール和物、プロパノール和物、イソプロパノール和物等）、エステル和物（酢酸エチル和物等）、エーテル和物（メチルエーテル和物、エチルエーテル和物、THF等）、又はDMF和物等であり、特に好ましくは水和物、又はアルコール和物（例えばメタノール和物、エタノール和物）等であり、また、薬理学的に許容される溶媒が好ましい。

製造法

本発明にかかる前記式(I)及び式(IV)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下に記載する「室温」とは、0乃至40°C付近をいう。

(製造方法A)



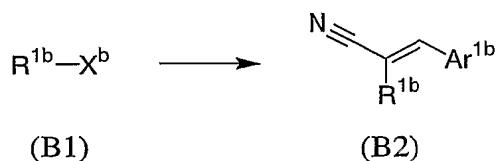
式中、 Ar^{1a} 及び R^{1a} は同一又は異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2a} 及び R^{3a} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。

工程A-1；本工程は化合物（A1）に塩基存在下、アルデヒド化合物を脱水縮合し、化合物（A2）を製造する工程である。反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブロトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。反応は、反応を阻害せず、出発物質及び中間体をある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒などの中で行われる。反応は0°Cから120°Cで行われる。

工程A-2；本工程は工程A-1で得られた化合物（A2）に塩基存在下グアニジン誘導体を反応させ環化した後、酸化剤にて芳香化し、本発明にかかるピリミジノン誘導体（A3）を製造する工程である。環化反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブロトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。芳香化反応に用いる酸化剤としては、活性二酸

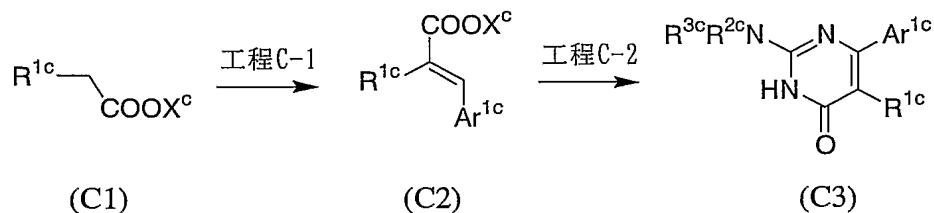
化マンガンなどのマンガン化合物、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンなどのキノン類、及び硫黄などが挙げられる。使用する溶媒は反応を阻害せず、出発物質及び中間体をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒である。反応は0℃から120℃で行われる。

(製造法B)



式中、 Ar^{1b} 、 R^{1b} は同一又は異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 X^b はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示す。本工程は製造法Aの工程A-1における(A2)の別途合成法である。すなわち、塩基及びパラジウム触媒存在下、化合物(B1)にシアノメチルホスホン酸ジエステルを反応させた後に、アルデヒド化合物を脱リン酸縮合し、化合物(B2)を製造する工程である。反応に用いる塩基としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム等である。使用するパラジウム触媒としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが好適にはテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等である。使用する反応溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが好適にはジメトキシエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類が好ましい。反応は0℃から120℃で行われる。

(製造法C)



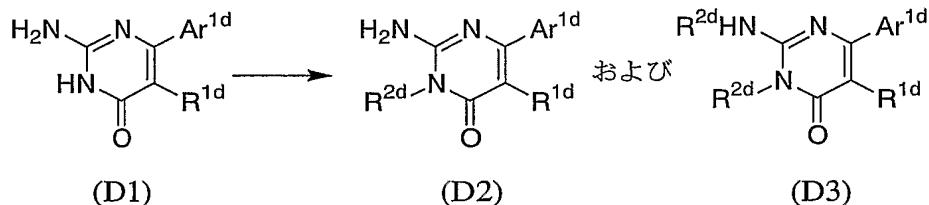
式中、 Ar^{1c} 及び R^{1c} は同一又は異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2c} 及び R^{3c} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 X^c は C_{1-6} アルキル基を示す。

工程C-1；本工程は、塩基存在下、カルボン酸無水物を用い、化合物（C1）にアルデヒド化合物を脱水縮合し、化合物（C2）を製造する工程である。反応に用いる塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類が挙げられる。カルボン酸無水物としては、無水酢酸が好ましい。反応は室温から120°Cで行われる。

工程C-2；本工程は工程C-1で得られた化合物（C2）に塩基存在下グアニン誘導体を反応させた後、酸化剤にて芳香化し、本発明にかかるピリミジノン誘導体（C3）を製造する工程である。反応に用いる塩基としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブロトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であり、また炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。反応に用いる酸化剤としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、活性二酸化マンガンなどのマンガン化合物、2,3-ジクロロ-5,6

ージシアノー 1, 4-ベンゾキノンなどのキノン類、及び硫黄などが挙げられる。反応は、反応を阻害せず、出発物質及び中間体をある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒などの中で行われる。反応は 0 ℃ から 120 ℃ で行われる。

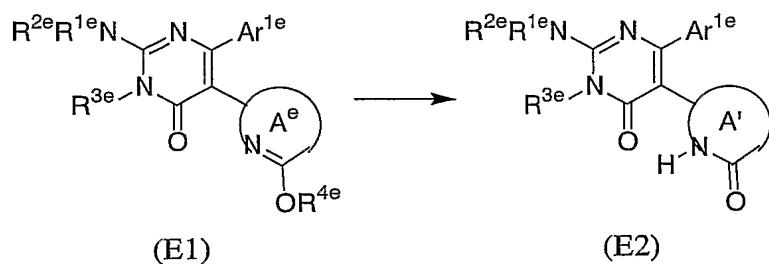
(製造法D)



式中、 A r^{1d} 及び R^{1d} は同一又は異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示す。 R^{2d} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基を示す。本工程は、製造法 A 又は C で製造されるピリミジノン誘導体 (D 1) のピリミジン母核 3 位窒素原子又は 2 位アミノ基をアルキル化する工程である。反応は塩基の存在下に溶媒中ハロゲン化アルキル化合物等と反応することにより行われる。

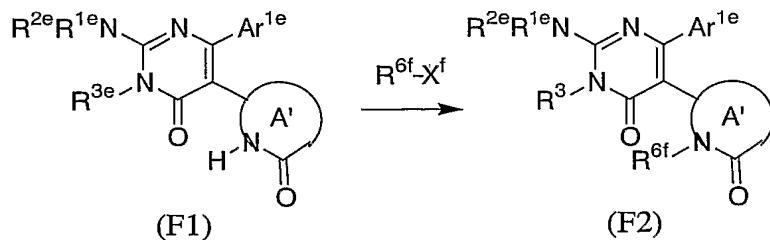
使用する塩基は出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムである。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。反応温度は0℃から100℃で行われる。

(製造法E)



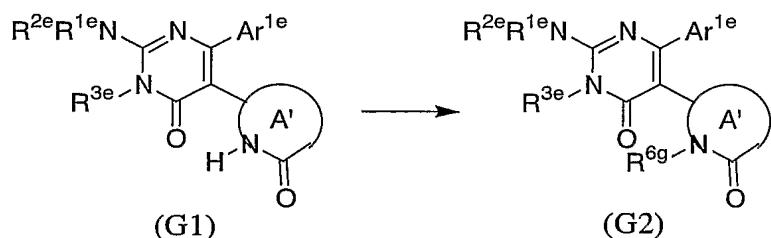
式中、A r^{1e} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を、R 1e 及び R 2e は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を、R 3e 及び R 4e は同一又は異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基を、環 A e はピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を、環 A' e はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示す。本工程は、5- (α-アルコキシ含窒素ヘテロアリール) ピリミジノン (E 1) のアルコキシ基を加水分解して本発明にかかる 5- (α-オキソ含窒素ヘテロサイクリル) ピリミジノン (E 2) を製造する工程である。反応は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉛酸の水溶液中または前記鉛酸水溶液と酢酸の混合溶媒中で、反応温度は室温から 100°C で行われる。

(製造法F)



式中、 A r^{1e} 、 R^{1e} 、 R^{2e} 、 R^{3e} および環 A' は前記定義（製造法E）に同意義を示し、 R^{6f} は置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有してもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有してもよい C_{2-6} アルキニル基、等を、 X^f はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基を示す。本工程によれば、溶媒中塩基存在下において、(F 1)をハロゲン化アルキル化合物等と反応させることにより、環 A' 上の窒素原子に置換基を導入した化合物(F 2)を製造することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムであり、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は通常、0乃至100℃である。

(製造法G)



式中、 $A^{r^{1e}}$ 、 R^{1e} 、 R^{2e} 、 R^{3e} および環A'は前記定義（製造法E）に同意義を示し、式中、 R^{6g} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基を示す。本発明にかかる化合物(G2)は、溶媒中、塩基および銅触媒の存在下、化合物(G1)とアリールホウ素試薬、ヘテロアリールホウ素試薬又はアルケニルホウ素試薬とを反応させることにより製造することができる。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻

害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、等の3級アミンである。用いる銅触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸銅、臭化銅、硫酸銅、等の2価の銅化合物であり、より好適には酢酸銅である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン等である。反応温度は好適には0℃乃至120℃である。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や溶媒和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリ一体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、及び必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固体パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オ

クチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスター、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを

加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30μgないし10g、好ましくは100μgないし5g、さらに好ましくは100μgないし100mgを、注射投与で約30μgないし1g、好ましくは100μgないし500mg、さらに好ましくは1

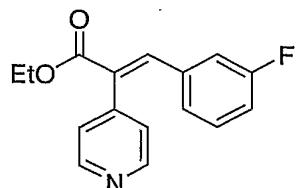
0.0 μ gないし3.0 mgをそれぞれ1回又は数回に分けて投与する。

本発明により、新規なピリミドン化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アデノシン受容体（アデノシンA₁、A_{2A}、A_{2B}又はA₃受容体）に対する優れた拮抗作用を示し、特にアデノシンA₂受容体、その中でも特にアデノシンA_{2B}受容体の拮抗剤として優れている。本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アデノシン受容体（アデノシンA₁、A_{2A}、A_{2B}又はA₃受容体）が関与する疾患、並びに、該受容体の拮抗剤が有効な疾患の治療剤又は予防剤として有用である。本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等の治療剤、予防剤又は改善剤として有用なほか、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬、等としても有用である。

実施例

以下に示す参考例、実施例及び試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

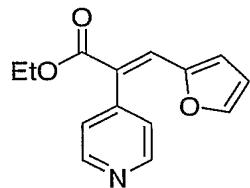
参考例 1 (E) – 3 – (3 – フルオロフェニル) – 2 – (4 – ピリジル) – 2 – プロペン酸エチル



4-ピリジル酢酸エチル (25.0 g, 0.151 mol) 及び 3-フルオロベンズアルデヒド (20.7 g, 0.167 mol) の無水酢酸 (100 mL) - トリエチルアミン (20 mL) 溶液を 5. 5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、濃縮した。残さを酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釀した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (× 2) 及び飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒；ヘキサン, ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) に供し、標記化合物 (25.5 g, 62%) を赤燈色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.70-6.75 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.16 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 7.85 (1H, s), 8.62 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

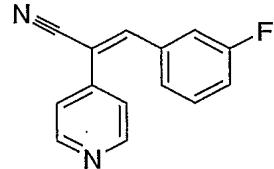
参考例 2 (E) - 3 - (2-フリル) - 2 - (4-ピリジル) - 2-プロペン酸エチル



2-フルアルデヒドを用い、参考例 1 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 7.29 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

参考例 3 (E) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 2 - (4-ピリジル) - 2-プロペンニトリル

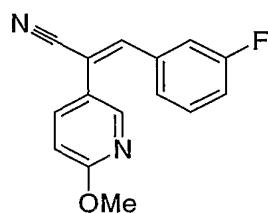


ナトリウム (3.0 g, 130 mmol) をエタノール (150 mL) に溶解させた後、塩酸

4-ピリジルアセトニトリル (10 g, 65 mmol) を加え、室温にて攪拌した。10分後、3-フルオロベンズアルデヒド (8 g, 65 mmol) を加え、そのまま30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾取、少量の水にて洗浄し、標記化合物 (8.2 g, 56%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 7.40-7.46 (1H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.75 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 7.77-7.86 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.73 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

参考例4 (E)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-プロペンニトリル

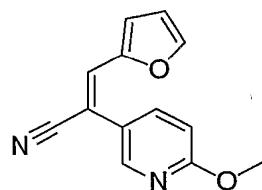


水素化ナトリウム (8.8 g, 0.220 mol) の 1, 2-ジメトキシエタン (300 mL) 懸濁液に窒素雰囲気下、室温にて、シアノメチルホスホン酸ジエチル (19.7 g, 0.122 mol) を少しづつ加えた。15分攪拌した後、5-ブロモ-2-メトキシピリジン (20.0 g, 0.106 mol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (2.0 g, 1.73 mmol) を順に加え、90 °Cまで昇温し、6時間攪拌した。反応液を放冷、さらに冰冷した。窒素雰囲気下、1-4 °Cにて、3-フルオロベンズアルデヒド (13.7 g, 0.110 mol) を1.5時間かけて滴下し、室温まで徐々に昇温しながら、さらに2.5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルにて希釀した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (×2) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをメタノールにて懸濁した後、生じた、固体を濾取、ジエチルエーテル及びヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (7.80 g, 29%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.11

(1H, dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

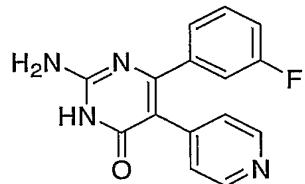
参考例 5 (E) - 3 - (2 - プリル) - 2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 2 - プロペンニトリル



3 - フルオロベンズアルデヒドの代わりにフルフラールを用い、参考例 4 と同様の方法で標記化合物を (16.3 g, 68%) を黄色固体で得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.90 (3H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 0.8, 2.8$ Hz).

実施例 1 2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - ピリミジノン



(方法 1)

ナトリウム (3.2 g, 139 mmol) をエタノール (200 mL) に溶解させた後、氷冷下、4 - ピリジルアセトニトリル (10.0 g, 64.7 mmol)、3 - フルオロベンズアルデヒド (7.3 mL, 68.8 mmol) 及び塩酸グアニジン (7.0 g, 73.3 mmol) を順に加え、2 日間加熱還流した。不溶物を濾去、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン, ジクロロメタン: メタノール = 20 : 1, 10 : 1, 5 : 1) に供し、標記化合物の 5, 6 - ジヒドロ体 (13.6 g) を粗生成物として得た。このものに硫黄 (26.4 g, S として 82.3 mmol) を加え、

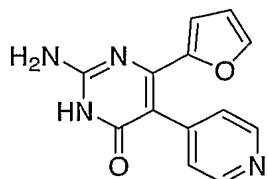
185°Cにて2.5時間加熱した。反応混合物を放冷後、メタノールにて懸濁し不溶物を濾去、2N塩酸にて洗浄した。濾液のメタノールを濃縮した後、酢酸エチル(×2)にて洗浄した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液にてpH 11に調整した後、酢酸エチル(×2)にて洗浄した。水層を2N塩酸にて中和し、生じた結晶を濾取、水及び酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物(6.2 g, 34%)を無色固体として得た。なお、本法において参考例3の様に(E)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペンニトリルを単離してから、グアニジンとの環化反応に供しても同様に目的物を得ることができた。

(方法2)

ナトリウム(3.4 g, 147 mmol)をエタノール(500 mL)に溶解させた後、(E)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン酸エチル(33 g, 121 mmol)及び塩酸グアニジン(13.9 g, 146 mmol)を加え、13時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去した。残さにテトラヒドロフラン(500 mL)を加え、不溶物を濾去、濾液を濃縮した。残さのテトラヒドロフラン(1500 mL)一メタノール(100 mL)溶液に活性二酸化マンガン(250 g)を加え、加熱還流した。2時間後、活性二酸化マンガン(100 g)を追加し、さらに1時間15分加熱還流した。放冷後、二酸化マンガンをセライト濾去、テトラヒドロフラン及びメタノールにて洗浄した。集めた濾液を濃縮した後、残さにアセトニトリルを加えた。生じた沈殿物を濾取し、標記化合物(15 g, 44%)を黄色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.86 (2H, br s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.07 (3H, m), 7.00-7.15 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 8.34 (2H, d, J = 3.2 Hz); MS m/e (ESI) 283 (M⁺).

実施例2 2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

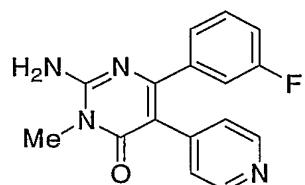


2-フルアルデヒドを用い、参考例1の方法1と同様の方法で合成した。

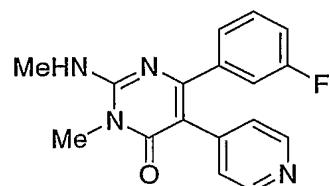
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.48 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.91 (2H, br s), 7.21 (2H, dd, J = 1.6, 4.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.52 (2H, dd, J = 1.6, 4.6 Hz); MS m/e (ESI) 255 (MH⁺).

実施例 3～4

(実施例 3) 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



(実施例4) 6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



窒素雰囲気下、0 °Cにて、2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (100 mg, 0.354 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に水素化ナトリウム (15 mg, 60% として 0.375 mmol) を加え、攪拌した。10 分後、ヨードメタン (30 μL, 0.482 mmol) を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水にて洗浄後、

無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルプレート（展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール=10:1）に供し、2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン(19mg, 18%)及び6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン(6mg, 5%)をそれぞれ無色固体として得た。

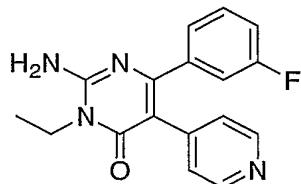
2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.36 (3H, s), 6.93-7.16 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.50 (2H, br s), 8.35 (2H, d, J = 4.8 Hz); MS m/e (ESI) 297 (MH⁺).

6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(メチルアミノ)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 2.93 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.35 (3H, s), 6.99-7.16 (3H, m), 7.05 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.49 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.37 (2H, d, J = 5.8 Hz); MS m/e (ESI) 311 (MH⁺).

実施例5 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

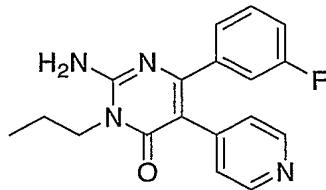


ヨウ化エチルを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.01-7.14 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.53 (2H, br s), 8.35 (2H, d, J = 5.6 Hz); MS m/e (ESI) 311 (MH⁺).

実施例6 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-プロピル-5-(4-

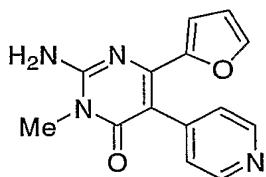
-ピリジル) -3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



ヨウ化カーブロピルを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.58 (2H, sex, J = 7.6 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.93-7.16 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.52 (2H, br s), 8.34 (2H, d, J = 5.2 Hz); MS m/e (ESI) 325 (MH⁺).

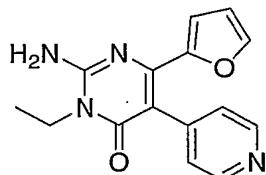
実施例7 2-アミノ-6-(2-フリル)-3-メチル-5-(4-ピリジル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノンを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.32 (3H, s), 6.42 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.39 (2H, br s), 7.55 (1H, s), 8.50 (2H, d, J = 4.6 Hz); MS m/e (ESI) 269 (MH⁺).

実施例8 2-アミノ-3-エチル-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

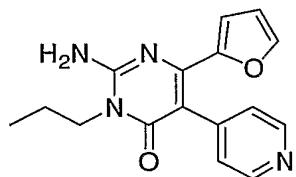


2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3, 4-ジヒドロ-

4-ピリミジノン及びヨウ化エチルを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 7.15 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 7.24 (2H, br s), 7.55 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.49 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz); MS m/e (ESI) 283 (MH⁺).

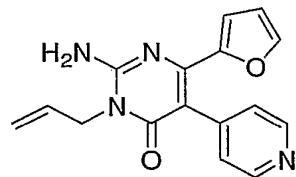
実施例9 2-アミノ-6-(2-フリル)-3-プロピル-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン及びヨウ化カーボン酸プロピルを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.58 (2H, sex, J = 7.6 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.43 (1H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 7.14 (2H, dd, J = 1.2, 4.4 Hz), 7.40 (2H, br s), 7.55 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.54 (2H, dd, J = 1.2, 4.4 Hz); MS m/e (ESI) 297 (MH⁺).

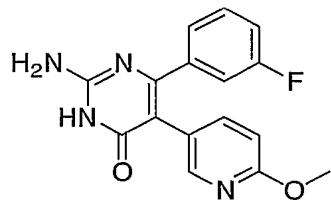
実施例10 3-アリル-2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン及び臭化アリルを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 4.57 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.12-5.20 (2H,

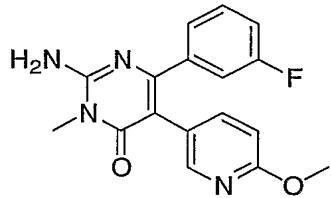
m), 5.85 (1H, ddt, $J = 5.0, 10.4, 17.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 7.15 (2H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 7.34 (2H, br s), 7.56 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.49 (2H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz); MS m/e (FAB) 295 (MH^+).
実施例 1 1 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



(E)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-プロペンニトリルを用い、実施例 1 の方法 2 と同様の方法で合成した。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.77 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz), 6.76 (2H, brs), 6.96-6.98 (1H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$ Hz), 11.29 (1H, brs).

実施例 1 2 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

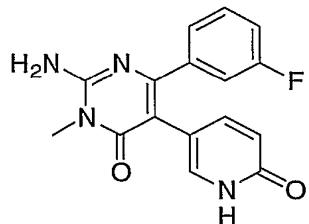


2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (1.0 g, 3.2 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (77 mg, 3.2 mmol) を加え 10 分攪拌した後、ヨードメタン (454 mg, 0.2 mL, 3.2 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液の溶媒を除去した後、残渣を水で洗浄することにより標記化合物 (600 mg) を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 3.32 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 0.8, 8.8$ Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (2H, brs), 7.39 (1H, dd,

$J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$ Hz).

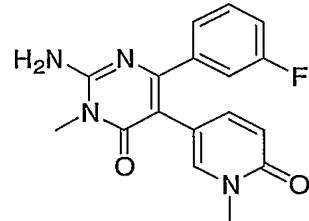
実施例 1 3 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノンを酢酸-48%臭化水素混合溶液中、100°Cで2時間攪拌し冷却後、反応溶液をアルカリ性にし酢酸エチルで洗浄した。水層を希塩酸を用い中和し析出した固体をろ取することにより標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm; 3.83 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 2.4, 9.4$ Hz), 7.11-7.14 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m).

実施例 1 4 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

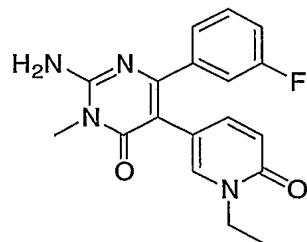


2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (20 mg, 0.06 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (1 mL) に炭酸カリウム (20 mg, 0.12 mmol)、ヨードメタン (20 μ L, 0.30 mmol) を加え 50°Cで 16 時間攪拌した。

不溶物をろ過して除いた後、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて精製し標記化合物（4 mg）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 3.47 (3H, s), 3.48 (3H, s), 6.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz).

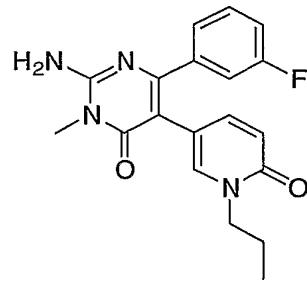
実施例 15 2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



ヨードエタンを用いて実施例 14 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.48 (3H, s), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 0.8, 9.2 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz).

実施例 16 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

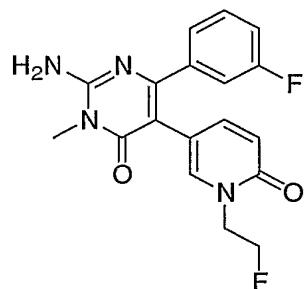


1-ヨードプロパンを用いて実施例 14 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 0.76 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53 (2H, tq, J = 7.2, 7.2 Hz), 3.48 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 0.6, 9.2 Hz),

7.01-7.06 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 0.6, 2.6$ Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 2.6, 9.2$ Hz).

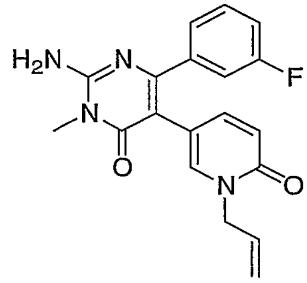
実施例 17 2-アミノ-5-[1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-フルオロ-2-ヨードエタンを用い実施例 14 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm ; 3.48 (3H, s), 4.17 (2H, dt, $J = 4.8, 26$ Hz), 4.53 (2H, dt, $J = 4.8, 47$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.25-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz).

実施例 18 5-(1-アリル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

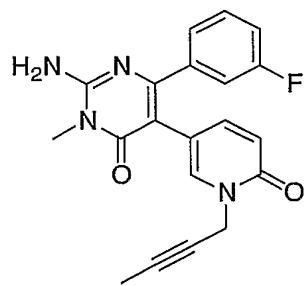


臭化アリルを用い実施例 14 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm ; 3.48 (3H, s), 4.46 (2H, ddd, $J = 1.6, 3.2, 5.2$ Hz), 4.87-4.90 (1H, m), 5.06 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.71-5.81 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz),

7.25-7.31 (1H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz).

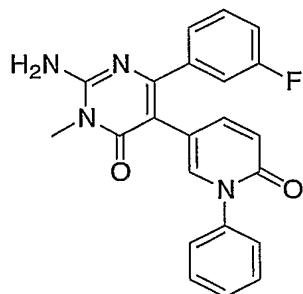
実施例 19 2-アミノ-5-[1-(2-ブチニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-ブロモ-2-ブチンを用い実施例 14 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm ; 1.78 (3H, t, $J = 2.4$ Hz), 3.49 (3H, s), 4.58 (2H, q, $J = 2.4$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.03-7.18 (3H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 2.2, 9.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

実施例 20 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

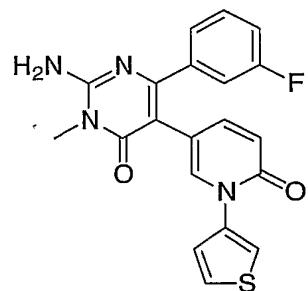


フラスコに 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (40 mg, 0.13 mmol) 、酢酸銅 (3 mg, 0.01 mmol) 、フェニルボロン酸 (31mg, 0.26 mmol) 、ピリジン (21 μL , 0.26 mmol) 、 N, N -ジメチルホルムアミド (2 mL) を加え室温で 2-4 時間攪拌した。不溶物をろ過した後に、濾液を高速液体ク

ロマトグラフィーで精製し標記化合物 (16 mg) を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH⁺)

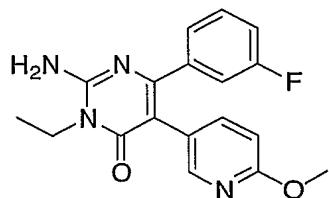
実施例 2 1 2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-[6-オキソ-1-(3-チエニル)-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



3-チエニルボロン酸を用い実施例 2 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm; 3.49 (3H, s), 6.50 (1H, dd, J = 0.8, 9.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.6, 5.4 Hz), 7.08-7.13 (1H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 7.48 (1H, dd, J = 3.6, 5.4 Hz).

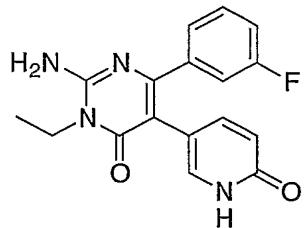
実施例 2 2 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



ヨウ化エチルを用い実施例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ; 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.77 (3H, s), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 0.8, 8.4 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38-7.40 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz).

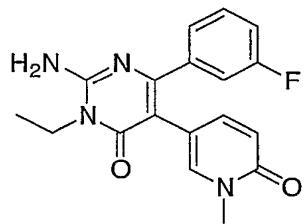
実施例 2 3 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノンを用い、実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ; 1.17 (3H, t = 7.2 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06-7.14 (4H, m), 7.28-7.34 (3H, m).

実施例24 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

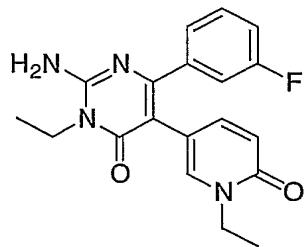


2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (20 mg, 0.06 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (1 mL) に炭酸カリウム (20 mg, 0.12 mmol) 、ヨードメタン (20 μL, 0.30 mmol) を加え 50 °C で 16 時間攪拌した。不溶物をろ過して除いた後、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて精製し標記化合物 (4 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.47 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 9.4 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.8 Hz).

実施例25 2-アミノ-3-エチル-5-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-4

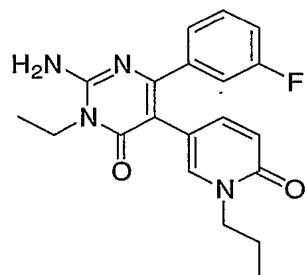
—ピリミジノン



ヨードエタンを用い実施例25と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 0.4, 9.2 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.27-7.29 (2H, m).

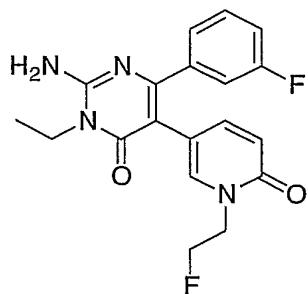
実施例 2 6 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-ヨードプロパンを用い実施例25と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 0.76 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.53 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.33 (1H, dd, H = 2.4, 9.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.26-7.30 (1H, m).

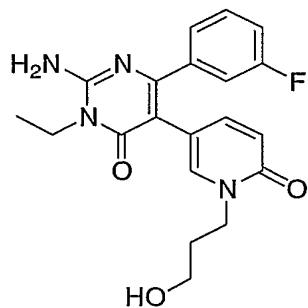
実施例 27 2-アミノ-3-エチル-5-[1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-フルオロ-2-ヨードプロパンを用い実施例25と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.17 (2H, dt, J = 4.8, 26 Hz), 4.53 (2H, dt, J = 4.8, 47 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 0.8, 9.2 Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz).

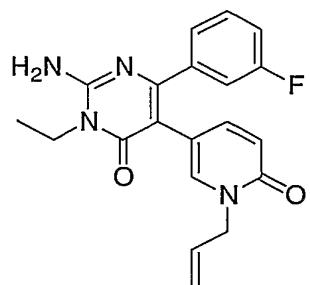
実施例28 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



3-ヨードプロパノールを用い実施例25と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm; 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.70-1.77 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.26-7.32 (3H, m).

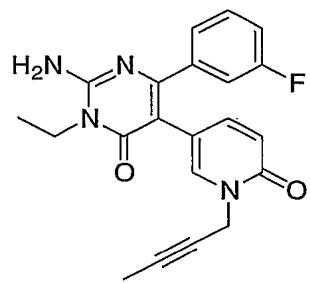
実施例29 5-(1-アリル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



臭化アリルを用い実施例 25 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 367 (MH⁺).

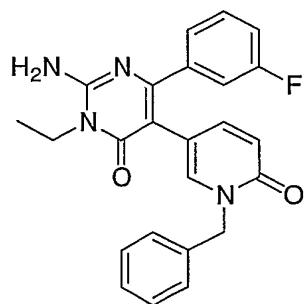
実施例 30 2-アミノ-5-[1-(2-ブチニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-ブロモ-2-ブチンを用い実施例 25 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.78 (3H, t, J = 2.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.58 (2H, q, J = 2.4 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 0.4, 9.2 Hz), 7.03-7.18 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 0.4, 2.4 Hz).

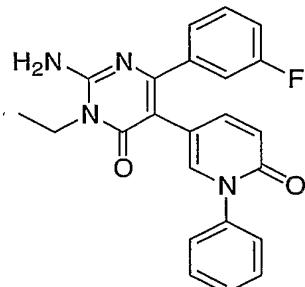
実施例 31 2-アミノ-5-(1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



塩化ベンジルを用い実施例 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.97-7.09 (5H, m), 7.17-7.26 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz).

実施例 3 2 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

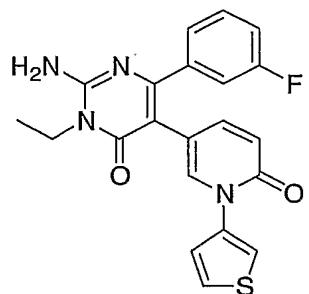


フラスコに 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (20 mg, 0.06 mmol) 、酢酸銅 (3 mg, 0.01 mmol) 、フェニルボロン酸 (15 mg, 0.12 mmol) 、ピリジン (11 μL, 0.12 mmol) 、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加え室温で 2-4 時間攪拌した。不溶物をろ過した後に、濾液を高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物 (8 mg) を得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH⁺).

実施例 3 3 2-アミノ-3-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-5-[6-オキソ-1-(3-チエニル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-3, 4-ジ

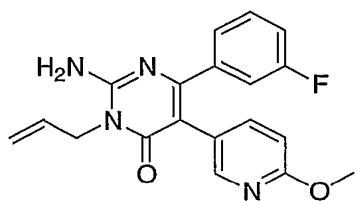
ヒドロ-4-ピリミジノン



3-チエニルボロン酸を用い実施例32と同様の方法で標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 409 (MH⁺).

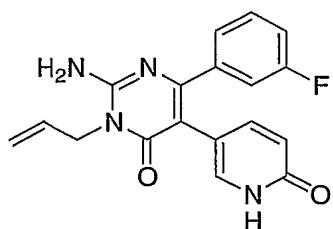
実施例34 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



臭化アリルを用い、実施例12と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ; 3.77 (3H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.17-5.22 (2H, m), 5.81-5.91 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J = 0.8, 8.4 Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.31 (2H, brs), 7.40 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz).

実施例35 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

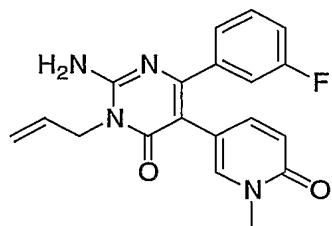


3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ

– 3 – ピリジル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 4 – ピリミジノンを用い、実施例 1 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ; 4.58 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.28-7.34 (3H, m).

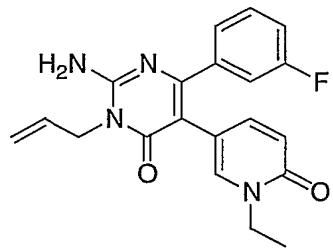
実施例 3 6 3 – アリル – 2 – アミノ – 6 – (3 – フルオロフェニル) – 5 – (1 – メチル – 6 – オキソ – 1 , 6 – ジヒドロ – 3 – ピリジニル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 4 – ピリミジノン



3 – アリル – 2 – アミノ – 6 – (3 – フルオロフェニル) – 5 – (6 – オキソ – 1 , 6 – ジヒドロ – 3 – ピリジニル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 4 – ピリミジノンのジメチルスルホキシド溶液に炭酸カリウム（2 当量）、ヨードメタン（4 当量）を加え 50 ℃で 16 時間攪拌した。不溶物をろ過して除いた後、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて精製し標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 3.47 (3H, s), 4.70 (2H, ddd, J = 1.6, 3.2, 4.8 Hz), 5.20-5.27 (2H, m), 5.94 (1H, ddt, J = 4.8, 10.4, 17.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.14-7.21 (3H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz):

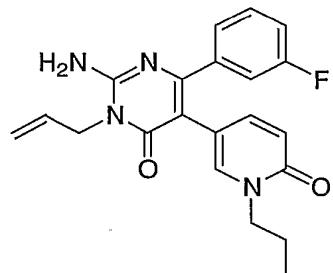
実施例 3 7 3 – アリル – 2 – アミノ – 5 – (1 – エチル – 6 – オキソ – 1 , 6 – ジヒドロ – 3 – ピリジニル) – 6 – (3 – フルオロフェニル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 4 – ピリミジノン



ヨードエタンを用い実施例3-6と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.70 (2H, ddd, J = 1.6, 3.6, 5.2 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 0.8, 10.4 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 0.8, 17.2 Hz), 5.94 (1H, ddt, J = 5.2, 10.4, 17.2 Hz), 6.43 (1H, dd, J = 0.8, 8.8 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 2.8 Hz).

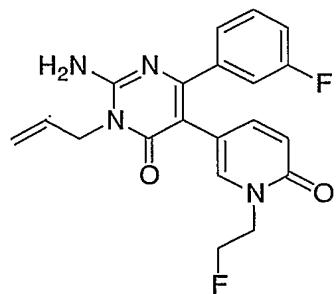
実施例 3 8 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1-プロピル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-ヨードプロパンを用い実施例3-6と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 0.76 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53 (2H, sex, J = 7.2 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.70 (2H, ddd, J = 2.0, 3.6, 5.0 Hz), 5.20-5.27 (2H, m), 5.94 (1H, ddt, J = 5.0, 10.4, 17.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 0.4, 9.4 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J = 0.4, 2.6 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 2.6, 9.4 Hz).

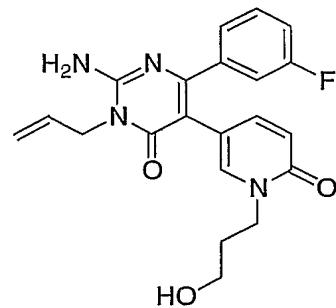
実施例39 3-アリル-2-アミノ-5-[1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-フルオロ-2-ヨードエタンを用い実施例3-6と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 4.17 (2H, dt, J = 5.2, 25.6 Hz), 4.53 (2H, dt, J = 5.2, 46.8 Hz), 4.70 (2H, ddd, J = 1.6, 3.6, 4.8 Hz), 5.21-5.27 (2H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.25-7.33 (3H, m).

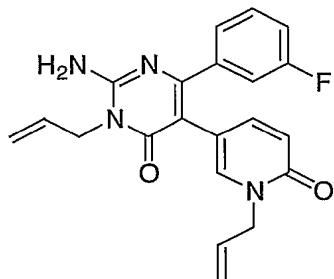
実施例4-0 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-ブロモ-3-プロパノールを用い実施例3-6と同様方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.74 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.70 (2H, ddd, J = 1.6, 3.6, 5.0 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 1.2, 15.6 Hz), 5.27 (1H, dd, J = 1.2, 10.4 Hz), 5.94 (1H, ddt, J = 5.0, 10.4, 15.6 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 0.8, 8.8 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.28-7.32 (3H, m).

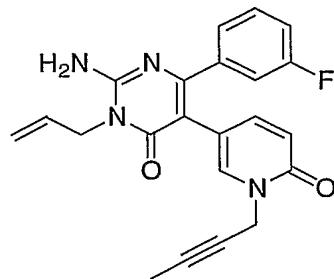
実施例 4 1 3-アリル-5-(1-アリル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



臭化アリルを用い実施例 3 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 4.46 (2H, ddd, J = 1.2, 2.8, 5.2 Hz), 4.69 (2H, ddd, J = 1.6, 3.2, 5.2 Hz), 4.86-4.90 (1H, m), 5.07 (1H, dd, J = 1.6, 10.4 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 0.8, 15.6 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 0.8, 10.4 Hz), 5.76 (1H, ddt, J = 5.2, 10.4, 15.6 Hz), 5.94 (1H, ddt, J = 5.2, 10.4, 15.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz).

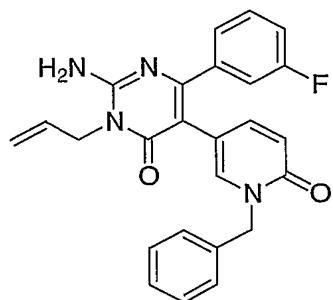
実施例 4 2 3-アリル-2-アミノ-5-[1-(2-ブチニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(3-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



1-ブロモ-2-ブチンを用い実施例 3 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 1.78 (3H, t, J = 2.4 Hz), 4.58 (2H, q, J = 2.4 Hz), 4.70 (2H, ddd, J = 2.0, 3.6, 5.2 Hz), 5.21-5.28 (2H, m), 5.95 (1H, ddt, J = 5.2, 10.4, 15.6 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 0.4, 9.2 Hz), 7.04-7.09 (1H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 0.4, 2.4 Hz).

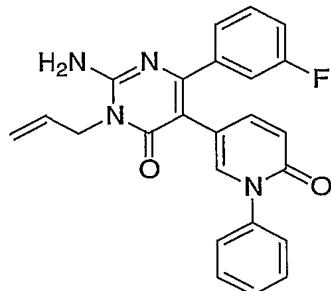
実施例 4 3 3-アリル-2-アミノ-5-(1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(3-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



塩化ベンジルを用い実施例 3 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm ; 4.69 (2H, ddd, J = 2.0, 3.2, 4.8 Hz), 5.02 (2H, s), 5.22 (1H, J = 1.2, 15.6 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 1.2, 10.4 Hz), 5.93 (1H, ddt, J = 4.8, 10.4, 15.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.11-7.26 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz).

実施例 4 4 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

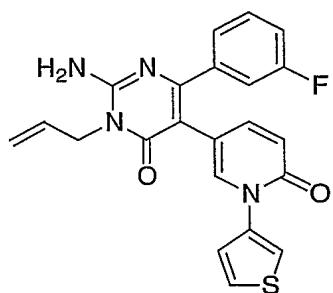


フラスコに 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (20 mg, 0.06 mmol)、酢酸銅 (3 mg, 0.01 mmol)、フェニルボロン酸 (15 mg, 0.12 mmol)、ピリジン (11 μL, 0.12 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加え室温で 2-4 時間攪拌した。不溶物をろ過した後に、濾液を高速液体ク

ロマトグラフィーで精製し標記化合物 (8 mg) を得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH⁺).

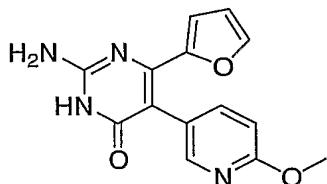
実施例 4 5 3-アリル-2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-[6-オキソ-1-(3-チエニル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-3, 4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



3-チエニルボロン酸を用い、実施例 4 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH⁺).

実施例 4 6 2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン



実施例 1 の方法 2 と同様の反応を行った後に、高速液体クロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm; 3.98 (3H, s), 6.23 (1H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 0.8, 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz).

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物は、アデノシン受容体 (A₁、A_{2a}、A_{2b}又はA₃受容体) 拮抗剤、特にA_{2B}受容体拮抗剤として有用である。本発明化合物の医薬としての有用性を示す試験例を以下に示す。

試験例 1 アデノシンA₁受容体結合能の測定

ヒトのアデノシンA₁受容体cDNAをCHO K1細胞で過剰発現させ、その膜標本を66.7 μg/mlのタンパク濃度になるように20mM HEPES緩衝液(10mM MgCl₂、100mM NaClを含む; pH 7.4)を加え懸濁した。この膜標本懸濁液0.45mlにトリチウム標識した60nMのクロロシクロペニチルアデノシン(³H-CCPA、NEN社製)0.025mlと試験化合物0.025mlを加えた。この混合液を30°Cで120分間静置後、ガラス纖維ろ紙(GF/B; Whatman社製)上で急速吸引ろ過し、直ちに水冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス纖維ろ紙をバイアル瓶に移し、シンチレーターを加え、ろ紙上の放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。³H-CCPAのA₁の受容体結合に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、50%阻害濃度(IC₅₀)を算出した(以下の式)。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{(\text{試験化合物の存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})\}] \times 100$$

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CCPA結合放射能量を示す; 非特異的結合とは、100 μM RPIA([R] = [1-メチル-2-フェニルエチル]アデノシン)存在下での³H-CCPA結合放射能量を示す; 試験化合物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-CCPA結合放射能量を示す。表中の阻害定数(K_i値)は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

試験例2 アデノシンA_{2A}受容体結合能の測定

アデノシンA_{2A}受容体cDNAを過剰発現させた膜標本(Receptor Biology Inc.社製)を用いて、アデノシンA_{2A}受容体結合阻害実験を行った。この膜標本を22.2 μg/mlのタンパク濃度になるように20mM HEPES緩衝液(10mM MgCl₂と100mM NaClを含む; pH 7.4)を加え懸濁した。この膜標本懸濁液0.45mlに、トリチウム標識した500nMの2-p-[2-カルボキシエチル]フェネエチルアミノ-5'-N-エチルアルボキシアミドアデノシン(³H-CGS 21680; NEN社製)0.025ml

1と試験化合物0.025m1を加えた。この混合液を25℃で90分間静置後、ガラス纖維濾紙(GF/B; Whatman社製)上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5m1の50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス纖維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。 $^3\text{H}-\text{CGS}\,2\,1\,6\,8\,0$ のA_{2A}の受容体結合に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに50%阻害濃度(I_C50)を算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - \{ (\text{試験化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}) \}] \times 100$$

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}-\text{CGS}\,2\,1\,6\,8\,0$ 結合放射能量を示す；非特異的結合とは、100μM RPIA存在下での $^3\text{H}-\text{CGS}\,2\,1\,6\,8\,0$ 結合放射能量を示す；試験化合物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での $^3\text{H}-\text{CGS}\,2\,1\,6\,8\,0$ 結合放射能量を示す。表中の阻害定数(K_i値)は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

試験例3 アデノシンA_{2B}受容体発現細胞におけるNECA刺激cAMP産生に対する阻害実験

ヒトのアデノシンA_{2B}受容体を過剰発現させたCHO K1細胞、 1.5×10^5 cells/we 11を24We 11のプレートに均一にまき、一晩培養後、実験に使用した。30nMの5'-N-エチルカルボキシアミドアデノシン(NECA; シグマ社製)刺激によって産生されるcAMP量に対する試験化合物の阻害率をA_{2B}受容体に対する親和性として評価した。すなわち、接着した細胞を、クレブス-リンガー緩衝溶液(0.1%BSAを含む; pH 7.4) 2m1/we 11で2回洗浄後、0.5m1/we 11で30分間プレインキュベーションを行う。続いて、ホスホジエステラーゼ阻害剤であるRO-20-1724(RBI社製)存在下で、NECAと試験化合物を含む混合溶液を0.1m1/we 11で加える。プレインキュベーション15分後に、300μl/we 11の0.1N HClで反応を止める。cAMPの測定は、Amersham社製のcAMPエンザイムイムノアッセイキットを用いて行った。NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物

の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

阻害率 (%) = [1 - { (NECAと試験化合物共存下でのcAMP量 - クレブス-リンガー緩衝溶液のみのcAMP量) / (NECA単独刺激のcAMP量 - クレブス-リンガー緩衝溶液のみのcAMP量) }] x 100

本発明にかかる化合物のアデノシン受容体結合能または阻害能は以下の如くであつた。

表 1

被験化合物	K_1 (nM) A_{1A}	K_1 (nM) A_{2A}	IC_{50} (nM) A_{2B}
実施例 2	1108	345	256
実施例 7	966	493	71

本発明にかかる化合物またはその塩は、アデノシン受容体に対し、優れた阻害活性を示した。

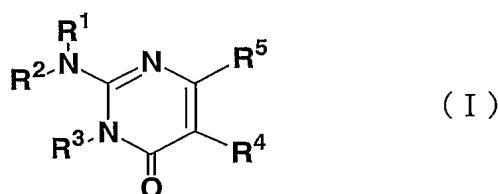
試験例 4 排便促進作用の評価

試験例 1ないし 3により受容体への結合能・阻害能を測定することで同定されたアデノシン A_{2B} 受容体阻害化合物、その塩、それらの溶媒和物またはこれらを含有してなる医薬組成物の排便促進作用は、以下の方法に基づいて評価した。すなわち、SD IGS ラット（6 週齢；チャールズリバー）を 1 ケージ毎に 3 匹入れ、自由摂食摂水のもと 1 週間予備飼育後、ケージ下に風袋を秤量した吸水シートを設置し、実験終了時まで絶食、自由摂水とした。その 1.5 時間後にケージ毎の便を回収し、実験前の便の異常の有無を観察した。0.5% (W/V) メチルセルロース (MC) に懸濁又は溶解した化合物を 5 ml/kg 体重の容量で経口投与し、一方、対照群には 0.5% (W/V) MC のみを経口投与した。化合物投与後、ラットを新しい吸水シートを設置したケージに戻し、投与後 90 分まで吸水シート上の便をケージ毎に回収し、外観を観察後、計数秤量した。便数はケージ毎の値として表わした。

本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、優れた排便促進作用を示した。

請求の範囲

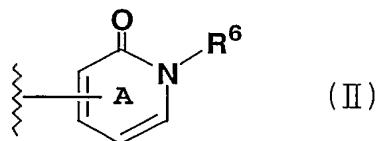
1. 下記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。



式中、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁~₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂~₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂~₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃~₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃~₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆~₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₁~₆アシル基、又は置換基を有していてもよいC₁~₆アルキルスルホニル基を示し；R³は水素原子、置換基を有していてもよいC₁~₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂~₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂~₆アルキニル基を示し；R⁴は、置換基を有していてもよいC₆~₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基を示し；R⁵は置換基を有していてもよいC₆~₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。

2. R⁴は、それぞれ1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-キナゾリニル基、4-キノリル基、6-イソキノリニル基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

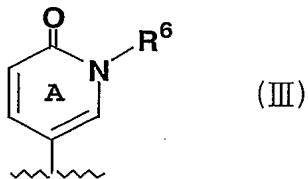
3. R⁴が式



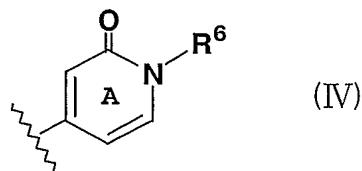
[式中、R⁶は下記置換基群aから選ばれる基を示し、A環は下記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい。

<置換基群a>水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルチオ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。]で表わされる請求項1又は2記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

4. R⁴が式



又は式



[式 (III) 及び (IV) 中、R⁶は上記置換基群 a から選ばれる基を示し、A 環は上記置換基群 a から選ばれる 1 乃至 4 個の基で置換されていてもよい含窒素 6 員環を示す] で表わされる請求項 3 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

5. R⁴が 1 乃至 2 の置換基を有していてもよい 4-ピリジル基である請求項 1 又は 2 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

6. R¹及び/又は R²が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、もしくは置換基を有していてもよい C₁₋₆ アシル基である請求項 1 乃至 5 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

7. R⁵がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、インドリル基又はイソインドリル基である請求項 1 乃至 6 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

8. 請求項 1 乃至 7 記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

9. アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項 8 記載の組成物。

10. アデノシン A₂受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項 8 記載の組成物。

11. アデノシン A_{2B}受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項 8 記載の組成物。

12. アデノシン受容体拮抗剤である請求項 8 記載の組成物。

- 1 3. アデノシンA₂受容体拮抗剤である請求項8記載の組成物。
- 1 4. アデノシンA_{2B}受容体拮抗剤である請求項8記載の組成物。
- 1 5. 排便促進剤である請求項8記載の組成物。
- 1 6. 便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である請求項8記載の組成物。
- 1 7. 便秘症が機能性便秘症である請求項16記載の組成物。
- 1 8. 過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症又は腸閉塞に伴う便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である請求項8記載の組成物。
- 1 9. 消化管検査時又は手術前後における腸管内容物排除のために用いる請求項8記載の組成物。
- 2 0. 排便促進剤の製造の為の請求項1～7記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- 2 1. 糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症又は喘息の治療剤又は予防剤である請求項8記載の組成物。
- 2 2. 血糖降下剤、耐糖能障害改善剤又はインスリン感受性増強剤である請求項8記載の組成物。
- 2 3. 降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬又はクローン病治療薬である請求項8記載の組成物。
- 2 4. 請求項1に記載した化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、アデノシン受容体が関与する疾患を治療又は予防する方法。
- 2 5. 請求項1に記載した化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を、アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤の製造のために用いる用途。
- 2 6. 請求項1に記載した化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、排便を促進する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/513, A61P1/04, 1/10, 3/04, 3/10, 7/10, 9/12, 11/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/513, A61P1/04, 1/10, 3/04, 3/10, 7/10, 9/12, 11/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6096753 A (Amgen Inc.), 01 August, 2000 (01.08.00), & ZA 9710727 A & CN 1246857 A & ZA 9710911 A	1, 6-14, 21-23, 25
X	WO 98/24782 A2 (Amgen Inc.), 11 June, 1998 (11.06.98), & ZA 9710727 A & AU 9860120 A & EP 948497 A1 & BR 9713850 A & CN 1246858 A & JP 2002-514195 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1	1, 6-14, 21-23, 25
X	WO 98/24780 A2 (Amgen Inc.), 11 June, 1998 (11.06.98), & ZA 9710727 A & AU 9855254 A & EP 948496 A2 & CN 1246857 A & BR 9713863 A & JP 2002-514196 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1	1, 6-14, 21-23, 25

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

“A”	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“E”	earlier document but published on or after the international filing date	“X”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L”	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O”	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&”	document member of the same patent family
“P”	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
12 December, 2002 (12.12.02)

Date of mailing of the international search report
24 December, 2002 (24.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10953

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Bioorg.Med.Chem., (2000), 8 (4), page 739-50	1, 6-8
X	Chemical Abstracts, Vol.77, abs.No.34471, RN=37005-17-7, 37012-54-7	1, 6, 7
A	WO 99/35147 A1 (Eisai Co., Ltd.), 15 July, 1999 (15.07.99), & AU 9916885 A & JP 11-263789 A & EP 1054012 A1	1-23, 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10953

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 24, 26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claims 24 and 26 is relevant to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/513,
A61P1/04, 1/10, 3/04, 3/10, 7/10, 9/12, 11/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/513,
A61P1/04, 1/10, 3/04, 3/10, 7/10, 9/12, 11/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 6096753 A (AMGEN INC.) 2000.08.01 & ZA 9710727 A & CN 1246857 A & ZA 9710911 A	1, 6-14, 21-23, 25
X	WO 98/24782 A2 (AMGEN INC.) 1998.06.11 & ZA 9710727 A & AU 9860120 A & EP 948497 A1 & BR 9713850 A & CN 1246858 A & JP 2002-514195 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1	1, 6-14, 21-23, 25

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 1 2 . 0 2

国際調査報告の発送日

2 4 . 1 2 . 0 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9 1 5 9

印

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 98/24780 A2 (AMGEN INC.) 1998. 06. 11 & ZA 9710727 A & AU 9855254 A & EP 948496 A2 & CN 1246857 A & BR 9713863 A & JP 2002-514196 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1	1, 6-14, 21-23, 25
X	Bioorg. Med. Chem. , (2000) , 8 (4) , p. 739-50	1, 6-8
X	Chemical Abstracts, vol. 77, abs. no. 34471, RN=37005-17-7, 37012-54-7	1, 6, 7
A	WO 99/35147 A1 (EISAI CO., LTD.) 1999. 07. 15 & AU 9916885 A & JP 11-263789 A & EP 1054012 A1	1-23, 25

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 24, 26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 24, 26 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。